

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - CCS  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA - CLM

HIPOGLICEMIA LABORATORIAL EM PACIENTES  
INTERNADOS EM HOSPITAL GERAL

Autores:

Glaucio José Monteiro - 8325424-2

Raul Cherem Neto - 8415443-8

Orientadores:

Yara Santos Medeiros

Maria Heloísa Busi da Silva Canalli

Florianópolis, junho/1990

#### AGRADECIMENTOS

Às Dras.YARA SANTOS MEDEIROS e MARIA HELOÍSA BUSI DA SILVA CANALLI pela pronta disponibilidade à discussão dos assuntos inerentes ao nosso trabalho e pelos ensinamentos e incentivos para que este se tornasse exeqüível

Ao setor bioquímico do Hospital Governador Celso Ramos pela importante colaboração para que obtivéssemos os registros das glicemias dos pacientes internados neste hospital .

Aos funcionários dos arquivos médicos do Hospital Governador Celso Ramos pela contribuição na obtenção dos dados referentes aos prontuários dos pacientes estudados.

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| I. RESUMO -----   | 05 |
| II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA -----                                 | 06 |
| A. INTRODUÇÃO -----   | 06 |
| B. MECANISMOS RESPONSÁVEIS PELA MANUTENÇÃO DA<br>GLICEMIA ----- | 07 |
| C. DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO -----                                 | 03 |
| D. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE HIPOGLICEMIA -----                 | 09 |
| E. CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DAS HIPOGLICEMIAS ---               | 11 |
| F. CAUSAS DE HIPOGLICEMIA EM PACIENTES INTERNADOS               | 12 |
| G. TRATAMENTO DA CRISE HIPOGLICÊMICA -----                      | 19 |
| III. OBJETIVOS -----  | 20 |
| IV . MATERIAIS E MÉTODOS -----                                  | 21 |
| V . RESULTADOS -----  | 23 |
| VI. DISCUSSÃO -----   | 30 |
| VII. CONCLUSÕES -----   | 34 |
| VIII. ABSTRACT -----  | 35 |
| IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----                            | 36 |

## I. RESUMO

Foram analisados 67 prontuários com registro de hipoglicemia laboratorial (glicose sérica  $\leq 50$  mg/dl), do Hospital Governador Celso Ramos - Florianópolis, o que corresponde a 0,3% do total de internações ocorridas no período de abril de 1986 a março de 1990. Tanto nos pacientes diabéticos (N= 34) como nos não diabéticos (N= 33) as prováveis causas que contribuíram para a hipoglicemia foram: infecção, insuficiência renal e neoplasias malignas. A taxa de mortalidade foi de 46,3%, não diferindo entre diabéticos e não diabéticos. Conclui-se que o achado de hipoglicemia laboratorial está relacionada com alto índice de mortalidade. No entanto, apesar da hipoglicemia não ter sido a causa aparente direta do óbito nestes pacientes, a sua associação com outros fatores de risco (infecção, insuficiência renal e neoplasias malignas) aumenta significativamente a taxa de mortalidade.

## II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### A. INTRODUÇÃO

Clinicamente, a hipoglicemia é definida como um estado fisiopatológico (e não doença) que se evidencia pela presença de sinais e/ou sintomas relacionados à carência de glicose a nível circulatório, muscular e do Sistema Nervoso Central (S.N.C.). Segundo a literatura, esta condição fisiopatológica pode estar associada a várias causas e fatores precipitantes<sup>1</sup>. Entre as causas de hipoglicemia, o diabetes mellitus, as drogas (ex.: álcool, insulina, sulfoniluréia) e insuficiência renal são provavelmente as mais comuns<sup>2</sup>. Na maior parte das vezes, uma vez estabelecido o quadro clínico de hipoglicemia, ele obedecerá sempre a um mesmo padrão de apresentação sintomatológica, quer seja no paciente diabético ou não. Do ponto de vista laboratorial, define-se hipoglicemia como uma redução da glicose sérica a valores inferiores aos fisiológicos (50,4 mg/dl)<sup>1</sup>. Abaixo destes níveis glicêmicos, espera-se o aparecimento de sintomas em um indivíduo não diabético. Já para os indivíduos diabéticos não há valores laboratoriais definidos, podendo os pacientes apresentarem sintomas de hipoglicemia com níveis de glicose sérica superiores a 50,4 mg/dl. A

avaliação laboratorial da glicemia pode ser obtida através de sangue venoso total, plasma ou glicemia capilar<sup>1</sup>.

O diagnóstico de hipoglicemia por si só exige a identificação de um distúrbio primário<sup>1</sup>. Além disso, vários estudos têm demonstrado ser indispensável que o corpo médico saiba reconhecer as manifestações clínicas e as suas causas, promover medidas de prevenção e de tratamento da hipoglicemia, bem como elaborar métodos eficazes na educação do paciente diabético, a fim de minimizar prejuízos à saúde do doente.

Recentemente, Fischer e col. verificaram que a incidência de hipoglicemia em pacientes internados foi de 1,2%, sendo acompanhada de alta taxa de mortalidade (30%), estando significativamente correlacionada com insuficiência renal, diabetes mellitus e iatrogenia (drogas, dieta inadequada)<sup>3</sup>.

#### B. MECANISMOS RESPONSÁVEIS PELA MANUTENÇÃO DA GLICEMIA

Em condições normais, os níveis de glicemia são mantidos dentro de uma taxa de valores bem definidos, e resultantes do equilíbrio entre ingestão, produção e consumo de hidratos de carbono. Portanto, admite-se que a hipoglicemia seja resultado de um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de glicose.

Quando ingerimos um alimento rico em carboidratos, há um aumento da glicose plasmática. Isto estimula a produção de insulina, favorecendo a entrada da glicose para o meio intra-celular e inibindo a glicogênese<sup>4</sup>.

Nos períodos de jejum ou entre as refeições, a gli

cose virã de reservas armazenadas no fígado sob a forma de glicogênio. Além disso, com o jejum prolongado, a glicose é também sintetizada no fígado a partir da gliconeogênese. Os principais substratos para a gliconeogênese são: lactato e piruvato (58%), glicerol (13%) e os amino-ácidos (29%). Estas reservas vão suprir as necessidades energéticas mínimas do organismo, principalmente a nível cerebral<sup>4,5,6,7</sup>.

A insulina é o hormônio hipoglicemiante mais importante. Na homeostase da glicose porém, outros hormônios também estão envolvidos<sup>4,8</sup>. Assim, o glucagon é o principal hormônio antagônico da insulina, em indivíduos normais, pois estimula as enzimas chaves da glicogenólise. Com menor importância, logo a seguir, aparecem as catecolaminas. A diminuição da concentração sérica da glicose resulta também em um aumento do cortisol e do hormônio de crescimento, contudo eles terão uma influência inferior àquela do glucagon e das catecolaminas no processo de recuperação da hipoglicemia<sup>5</sup>.

### C. DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO

A hipoglicemia clínica é caracterizada sindromicamente quando da presença da tríade de Whipple, que é típica deste estado fisiopatológico, independentemente da causa que proporcione sua ocorrência.

A tríade de Whipple consiste de (1) uma história de manifestações clínicas de hipoglicemia, (2) glicemia igual ou inferior a 40 mg/dl e (3) recuperação imediata da sintomatologia após administração de glicose<sup>4</sup>. Após a identificação desta tríade, a investigação adequada de sua etiologia deverá ser realizada.

## D. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE HIPOGLICEMIA

O quadro clínico de um paciente com hipoglicemia pode ser dividido, inicialmente, em dois grandes grupos:

No primeiro grupo estão relacionados os sinais e sintomas decorrentes da diminuição de glicose a nível de S.N.C.. Didaticamente estes sinais e sintomas são subdivididos em:

### 1. Manifestações adrenérgicas

Sudorese, palpitações e ansiedade formam a tríade clássica das manifestações adrenérgicas. Fome de origem brusca, tremores e episódios de angina também são outras apresentações clínicas que podem surgir. É ainda relatado a participação do sistema parassimpático, tendo como sinais sudorese, salivação e miose<sup>1,8,9</sup>.

As manifestações adrenérgicas, geralmente, são as primeiras a ocorrer, e são consideradas indicadores de um estado hipoglicêmico, no qual poder-se-ia intervir terapêuticamente, abortando o episódio.

Vale ressaltar que os sinais e sintomas descritos acima, poderão ser confundidos com estado de ansiedade.

### 2. Manifestações de neuroglicopenia

Apresentam-se através de cefaléia, alterações visuais (principalmente diplopia), de comportamento e de consciência, podendo evoluir até o coma. Hemiparesias, presença de sinal de Babinsky e sinais neurclógicos de localização também podem ocorrer. Crises convulsivas são raras em adultos, sendo frequentes no grupo pediátrico<sup>1,8</sup>.

Os sinais e sintomas neuroglicopênicos, em pacien-



tes adultos e não diabéticos, são desencadeados em média quando os valores glicêmicos foram iguais ou inferiores a 36 mg/dl.

A nível de S.N.C., a seqüência de estruturas hierarquicamente comprometidas são: córtex cerebral, cerebelo, gânglios de base, tálamo, hipotálamo, mesencéfalo, tronco cerebral, medula espinhal, gânglios e nervos periféricos<sup>8,6</sup>.

As manifestações neuroglicopênicas, assim como as adrenérgicas, também podem ser confundidas com outros estados como epilepsia, histeria, embriaguez, psicoses, stress excessivo e demências.

Todas as apresentações clínicas de neuroglicopenia citadas são reversíveis com a normalização dos níveis glicêmicos, levando em média de uma a 48 horas.

✱ Em um segundo grande grupo estão relacionados as manifestações inespecíficas, decorrentes de alterações periféricas, originadas por mecanismos diversos compreendem tanto hipo como hipertermia e alterações pressóricas. Porém, a manifestação mais importante é a neuropatia periférica, tanto motora como sensorial são mais comuns em pacientes com insulinoma, sendo geralmente simétrica e comprometendo, preferencialmente, a musculatura distal de membros superiores<sup>1,8</sup>.

Admite-se, no entanto, que 3% dos pacientes em hipoglicemia não apresentam qualquer tipo de sintomatologia, enquanto em 16% as manifestações clínicas são frustras. Nestas condições, o paciente pode evoluir rapidamente para o estado de confusão mental e coma.

O risco de óbito durante o episódio de hipoglicemia

é muito reduzido<sup>1</sup>. Estima-se que 0,2 a 5% dos pacientes, que evoluem com coma hipoglicêmico, vão a óbito<sup>1</sup>. Os pacientes de risco para esta última condição são: idosos, portadores de aterosclerose avançada (com antecedente de doença cérebro-vascular), portadores de sopro carotídeo, pacientes hipofisectomizados e/ou com insuficiência adrenal.

Mesmo diagnosticado tardiamente, os sinais e sintomas acima descritos regridem com tratamento adequado, e raramente ocorrem seqüelas.

No entanto, é atualmente reconhecido, que os episódios repetidos de hipoglicemia, independentemente do tipo de manifestação sistêmica, estão associados com distúrbios cognitivos que comprometem o desempenho intelectual do paciente<sup>1</sup>.

#### E. CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DAS HIPOGLICEMIAS

A partir do momento que o diagnóstico clínico de hipoglicemia esteja estabelecido, faz-se necessário a identificação da etiologia a fim de que uma terapêutica adequada possa ser instituída. Deve-se salientar que em alguns casos os sinais e sintomas do distúrbio primário predominam sobre aqueles de hipoglicemia, ou pelo menos apontam para a doença de base<sup>4</sup>.

Existem várias propostas de classificação de hipoglicemia, embora a literatura médica, em geral, tenha dividido sumariamente esta condição em duas entidades: 1) hipoglicemia relacionada ao estado de jejum, e 2) hipoglicemia pós-prandial<sup>8,10</sup>.

Didaticamente, as hipoglicemias pós-prandiais são

aquelas que ocorrem dentro de cinco horas após as refeições, enquanto as manifestações clínicas decorrentes da diminuição da glicemia no período de jejum incidem, geralmente, após ter ultrapassado mais de cinco horas da última alimentação<sup>4</sup>.

Clinicamente, os sintomas de hipoglicemia de jejum são revertidos após ingestão de carboidratos. Por outro lado, os pacientes com hipoglicemia pós-prandial nunca apresentam sintomas em jejum, e obtêm melhora espontânea dos sintomas e dos níveis glicêmicos plasmáticos mesmo sem a ingestão de alimentos<sup>8</sup>. Apesar de ser inegável a existência de hipoglicemia pós-prandial, os trabalhos têm revelado que a maioria dos indivíduos estudados mostraram ter psicose<sup>4</sup>.

Além destas duas entidades sindrômicas supra-citadas e amplamente divulgadas pela literatura vale à pena ressaltar a hipoglicemia artificial e a que incide na infância<sup>8</sup>. Embora todas as causas de hipoglicemia de jejum possam ser vistas em bebês e crianças, existem aquelas exclusivamente atribuídas ao grupo pediátrico<sup>8</sup>, que não serão abordadas no presente trabalho.

Já nos casos de hipoglicemia assintomática, deve-se estar atento para a possibilidade da origem ser artificial, isto é, por artefato técnico<sup>4,11</sup>.

#### F. CAUSAS DE HIPOGLICEMIAS EM PACIENTES INTERNADOS

Esta seção do trabalho procura agrupar as principais causas de hipoglicemia, enfatizando em especial, por razões aparentemente óbvias, o paciente adulto internado

(diabético ou não).

São causas mais comuns de hipoglicemia no paciente internado: drogas, insuficiência renal ou hepática, infecção, neoplasias, desnutrição, causas endócrinas e de origem auto-imune.

Apesar de nos dias de hoje existirem vários exames complementares para detectar hipoglicemia, esta por vezes não é identificado em pacientes hospitalizados<sup>3</sup>.

Um estudo recente mostrou que a hipoglicemia se correlaciona com alta mortalidade em pacientes adultos internados. Existem marcadores para identificar a severidade da hipoglicemia (com possibilidade de óbito) nestes doentes. Entretanto, é difícil concluir com exatidão se a hipoglicemia é a causa direta de óbito em qualquer paciente. A gravidade da hipoglicemia pode ser aferida através de glicemia laboratorial e da presença de fatores de risco associados (doença de base, tratamento)<sup>3,12</sup>.

Em pacientes diabéticos internados convém ressaltar que a hipoglicemia é a mais frequente complicação de terapia com insulina ou sulfoniluréia<sup>2</sup>. Nos diabéticos tipo 2, a frequência de hipoglicemia, geralmente, aumenta com a falência e a duração da ação da sulfoniluréia utilizada<sup>2</sup>. É importante lembrar que muitos agentes farmacológicos podem acelerar a farmacocinética das sulfoniluréias e precipitar a hipoglicemia sob condições apropriadas<sup>2</sup>. Esta condição pode ocorrer em tratamento com insulina e as principais causas de hipoglicemia se devem a ingestão calórica reduzida em relação à doença ou devido a rotinas hospitalares pré-estabelecidas<sup>3,13</sup>.

Há situações patológicas onde o diabético tipo 1

encontra-se mais susceptível à hipoglicemia. Uma das situações é a insuficiência renal onde ocorre uma diminuição do "Clearance" de insulina e uma redução da gliconeogênese renal. Acrescenta-se as insuficiências endócrinas, principalmente relacionadas à hipófise e às glândulas adrenais<sup>1</sup>.

Em geral, uma única causa para a hipoglicemia nos diabéticos não é encontrada. Assim sendo, deve-se investigar a participação de fatores alimentares, dose de insulina, exercício físico, fatores emocionais. Uma análise de todos estes parâmetros é necessária para a avaliação da hipoglicemia nestes pacientes<sup>1</sup>.

### Drogas

Outras drogas, além da insulina e sulfonilurêias, raramente causam hipoglicemia na ausência de fatores precipitantes<sup>2</sup>. Os extremos de idade, privação alimentar e insuficiência renal e hepática são condições de risco para o desenvolvimento de hipoglicemia por drogas<sup>2,8</sup>.

Como exemplo têm-se os beta bloqueadores não seletivos (ex.: propranolol), os quais parecem interferir na redução da produção de glicose hepática e na diminuição da sintomatologia adrenérgica<sup>2,8</sup>. Raramente, hipoglicemia de jejum ocorre em pacientes não diabéticos em uso de propranolol, embora quando isto tenha acontecido, estavam também presentes outras causas potenciais de hipoglicemia como insuficiência renal, uso de álcool e jejum prolongado<sup>2</sup>.

Os salicilatos algumas vezes podem induzir a hipoglicemia em doses farmacológicas normais, particularmente

em crianças<sup>14</sup>.

De forma genérica, numerosas drogas têm sido implicadas como causa de hipoglicemia em indivíduos não diabéticos: acetaminofen, haloperidol, disopiramida, quinina e pentamidina<sup>15</sup>. No entanto, outros fatores precipitantes de hipoglicemia também estavam presentes em associação a estas drogas citadas, sendo difícil atribuí-la às drogas isoladamente<sup>2</sup>.

### Insuficiência renal

Muitos mecanismos para o desenvolvimento de hipoglicemia durante insuficiência renal têm sido propostos, incluindo diminuição da gliconeogênese renal e ingestão calórica<sup>3</sup>. Em indivíduos normais, cerca de 45% da produção de glicose pode ser fornecida pela gliconeogênese renal durante jejum prolongado, estando alterada em desnutridos<sup>3</sup>. A maioria dos pacientes estudados são desnutridos, embora a hipoglicemia possa ocorrer em pacientes bem nutridos<sup>2</sup>.

A patogênese da hipoglicemia na insuficiência renal é um problema complexo, especialmente porque tem sido frequentemente diagnosticada nos dias de hoje entre os pacientes internados<sup>3</sup>.

### Infecção

A fisiopatologia pela qual a infecção pode estar associada com hipoglicemia ainda é desconhecida. Isto se deve, provavelmente, a uma combinação de desnutrição, demandas metabólicas elevadas devido à febre e disfunção hepática<sup>14</sup>. Por outro lado, a insuficiência renal e cirrose

hepática pregressa podem tornar o paciente mais suscetível à infecção. Ocasionalmente, a hipoglicemia pode ocorrer com infecção severa (septicemia)<sup>14</sup>, sendo os Gram negativos os patógenos mais frequentes, embora o *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae* também tenham sido associados<sup>14,16</sup>.

### Tumores extra-pancreáticos não produtores de insulina

Nenhum mecanismo patogênico isolado consegue explicar satisfatoriamente todos os casos de hipoglicemia relacionada a estes tumores<sup>4,8,18</sup>.

Em relação à fisiopatologia, recentemente, foi aventada a hipótese de existir a secreção de um fator de crescimento similar à insulina (IGF) responsável pela hipoglicemia<sup>14</sup>.

Tumores mesenquimais corresponderam a 45-64% dos casos descritos. São tumores grandes, variando de 800 a 1000g de peso, e facilmente detectáveis. Dois terços destes tumores são encontrados no abdome, principalmente em retro-peritônio, enquanto um terço restante são detectados no tórax<sup>18</sup>. Neste grupo, os tumores mais comuns são os hepatomas, que representam 22% dos casos<sup>4,8</sup>.

No entanto, de um modo geral vários tumores de origem epitelial e algumas doenças hematológicas malignas foram associadas à hipoglicemia<sup>4,8</sup>.

### Desnutrição

Na desnutrição, além de glicose plasmática estar diminuída, há redução na produção e degradação do glicogê-

nio hepático e diminuição dos substratos para a gliconeogênese<sup>2,4,8</sup>.

Recentemente, Campbell relatou que a hipoglicemia de jejum pode se acompanhar de desnutrição, provavelmente como consequência de insuficiência renal e hepática associadas<sup>2</sup>.

### Insuficiência hepática

A hipoglicemia associada com hepatopatias (hereditárias ou adquiridas) resulta de uma incapacidade hepática para manter uma adequada produção de glicose<sup>2</sup>. Nesta condição tanto a capacidade de armazenamento hepático quanto a atividade de gliconeogênese hepática estão prejudicadas.

Do ponto de vista clínico, é raro se observar hipoglicemia sintomática nas hepatopatias, pois até 20% de parênquima hepático funcional é capaz de manter a homeostase glicêmica<sup>4,8</sup>.

### Causas endócrinas

A insuficiência endócrina é causa rara de hipoglicemia em indivíduos não diabéticos, a não ser que haja prejuízo da contra-regulação hormonal<sup>2</sup>.

Insulinomas são tumores funcionantes das células beta do pâncreas, que secretam insulina inadequadamente em grandes quantidades, independentemente do controle regulatório glicêmico do organismo. Os episódios repetidos de hipoglicemia em portadores de insulinoma, resultam em uma diminuição na produção de glicose hepática e do aumento na utilização de glicose periférica<sup>19</sup>. Cerca de 60% dos pa-



cientes com insulinoma são do sexo feminino. Podem ser malignos ou benignos, únicos ou múltiplos<sup>4,8</sup>. Os tumores funcinantes das células beta podem coexistir com tumores ou hiperplasia de outras glândulas endócrinas, as chamadas Síndromes de Neoplasias Endócrinas Múltiplas (S.N.E.M)<sup>19,20</sup>.

Entre as outras endocrinopatias, o hipopituitarismo e a insuficiência supra-renal constituem os estados de deficiência hormonal mais comuns que se acompanham de hipoglicemia. Os defeitos na liberação de catecolaminas e glucagon são raros<sup>5,21</sup>.

#### Origem auto-imune

A hipoglicemia de origem auto-imune é uma entidade rara e pode ser decorrente de anticorpos para insulina ou para o receptor de insulina. Em raros casos, pacientes que aparentemente nunca receberam uma injeção de insulina, mas com anticorpos contra insulina, podem apresentar hipoglicemia.★A hipoglicemia foi observada em algumas pessoas com anticorpos contra o receptor de insulina, que provavelmente agem como agonistas da insulina<sup>4</sup>.

#### Artificial

Condição associada ao consumo exagerado de glicose pelos leucócitos e hemácias, verificada na leucemia e policitemia vera. A captação da glicose por estas células sanguíneas pode ocorrer desde a retirada do sangue até a verificação bioquímica. A dosagem imediata da glicose no plasma deve fornecer resultados precisos e evitar erros diagnósticos<sup>4,8,11</sup>.

### Factícia

Esta hipótese deve ser suspeitada quando os episódios hipoglicêmicos sejam mal definidos, recorrentes e quando acometem indivíduos com fácil acesso a agulhas, seringas e medicações hipoglicemiantes (como médicos, paramédicos, diabéticos ou seus parentes). Estes pacientes administram e ingerem de modo excessivo, insulina e sulfonilurêias, respectivamente<sup>4,8,11</sup>.

### G. TRATAMENTO DA CRISE HIPOGLICÊMICA

Uma vez indentificada clinicamente a hipoglicemia, o tratamento deve ser instituído imediatamente, não se aguardando a comprovação laboratorial. No entanto, amostras de sangue deverão ser sempre colhidos e encaminhados ao laboratório para dosagem de glicemia<sup>5</sup>.

✱ Se o paciente estiver com nível de consciência e com os mecanismos de deglutição preservados, o tratamento consistirá na ingestão de alimentos ricos em carboidratos.

\* Caso houver alterações na consciência e/ou para deglutir, a terapêutica será instituída a nível de unidade hospitalar utilizando-se de solução de glicose endovenosa.

Nos pacientes diabéticos, o mesmo procedimento terapêutica acima poderá ser efetuado, havendo também a possibilidade do uso de glucagon<sup>1</sup>.

### III. OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho foram:

- 1) identificar retrospectivamente as causas mais freqüentes de hipoglicemia laboratorial em pacientes adultos internados em hospital geral;
- 2) analisar as médias de glicemias venosas encontradas e o número de episódios hipoglicêmicos nestes pacientes, subclassificando-os em diabéticos e não diabéticos;
- 3) caracterizar os principais diagnósticos encontrados nos subgrupos de diabéticos e não diabéticos, e sua relação com a frequência de óbitos.

## IV. MATERIAIS E MÉTODOS

### CASUÍSTICA

De modo retrospectivo, foram analisados as glicemias venosas de pacientes adultos internados no H.G.C.R., durante o período de abril/86 a março/90, e que ficaram registrados no laboratório bio-médico. Foram então selecionados valores de glicemia sérica, que segundo a literatura, preencheram os critérios de hipoglicemia laboratorial (glicemia venosa menor ou igual a 50 mg/dl). Em uma etapa posterior, foram reunidos os prontuários de todos os pacientes com hipoglicemia laboratorial e, por conseguinte, foram extraídos os dados referentes a sexo, idade, número de registros de hipoglicemia, diagnósticos à internação e durante o período intra-hospitalar. Para melhor caracterizar condições relacionadas à hipoglicemia foram padronizados alguns critérios para fins diagnósticos:

1) insuficiência renal ficou estabelecida através de resultados de creatinina sérica iguais ou superiores aos valores máximos da normalidade (VN = 0,7-1,5 mg/dl):

2) insuficiência hepática foi determinada quando o paciente apresentava provas de função hepática acima dos valores máximos do padrão normal. A investigação da função hepática foi avaliada pela dosagem de bilirrubinas, transaminases,

fosfatase alcalina, gama-glutamil-transpeptidase e tempo de atividade de pró-trombina;

3) o diagnóstico de infecção foi confirmado através de dados clínicos e/ou cultura (quer seja sangüínea ou do foco em suspeita) e/ou leucocitose.

A dosagem da glicemia venosa nos pacientes internados foi realizada através do método enzimático glicose oxidase.

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados são apresentados através da média mais ou menos erro padrão da média (E.P.M.). Quando necessário, testes estatísticos, como o chi-quadrado, foram empregados.  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

## V. RESULTADOS

Entre 21.782 pacientes internados no Hospital Governador Celso Ramos, no período de abril/86 a março/90, hipoglicemia laboratorial foi detectada em 67 pacientes (0,3%).

Em relação ao sexo, a incidência de hipoglicemia laboratorial não diferiu significativamente (31 homens e 36 mulheres).

A faixa etária nos 67 pacientes estudados foi  $57,2 \pm 2,4$  anos.

Estes pacientes foram divididos em dois subgrupos: diabéticos (N=34) e não diabéticos (N=33). Nos diabéticos, a média de idade foi  $58,8 \pm 3$  e nos não diabéticos  $55,5 \pm 3,9$  anos. No grupo de diabéticos, a média de idade foi  $54,4 \pm 4,2$  para homem (N=15) e  $62,3 \pm 4,1$  anos para mulheres (N=19). Já nos não diabéticos, esta média foi  $49,6 \pm 5,1$  para o sexo masculino (N=16) e  $61,1 \pm 5,8$  anos o feminino (N=17).

Em relação à glicemia, os valores médios no grupo diabético ( $39,0 \pm 1,5$  mg/dl) e não diabético ( $40,0 \pm 1,3$  mg/dl) não diferiram significativamente.

Dos 67 pacientes estudados, a mortalidade foi relativamente alta, incidindo em 46,3% dos casos, não diferindo

estatisticamente entre diabéticos (35,3%) 3 não diabéticos (57,6%).

Entre os diabéticos, observamos 41 registros de hipoglicemia laboratorial, cerca de 1,2 episódios por paciente (valores mínimo e máximo de 1 e 7), enquanto que nos pacientes não diabéticos verificamos 60 constatações laboratoriais deste evento, apresentando uma média de 1,8 episódios por pacientes (valores mínimo e máximo de 1 e 10).

A Tabela 1 mostra os principais diagnósticos obtidos dos prontuários dos pacientes com hipoglicemia laboratorial e o número de óbitos ocorridos. Entre os diabéticos, os principais diagnósticos foram infecção e insuficiência renal, isolados ou em associação. No grupo não diabético, a presença de infecção, neoplasia e insuficiência renal foram as ocorrências mais comuns. Tanto nos diabéticos (N=12) como nos não diabéticos (N=19) que foram a óbito, a associação infecção e insuficiência renal foi mais prevalente.

TABELA 1 - PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS OBTIDOS NOS PRONTUÁRIOS  
DE PACIENTES COM HIPOGLICEMIA LABORATORIAL

|   | Nº DE CASOS | Nº DE ÓBITOS |
|---|-------------|--------------|
| DIABÉTICOS  | 34          | 12           |
| infecção + insuficiência renal                    | 12          | 5            |
| infecção  | 7           | 1            |
| não relacionados*                                 | 6           | 1            |
| insuficiência renal                               | 5           | 2            |
| infecção + insuficiência renal e<br>hepática      | 2           | 2            |
| infecção + neoplasia maligna                      | 1           | 1            |
| I.A.M.** + pericardite                            | 1           | -            |
| NÃO DIABÉTICOS                                    | 33          | 19           |
| infecção:   |             |              |
| com insuficiência renal                           | 9           | 8            |
| com neoplasia maligna                             | 6           | 3            |
| com insuficiência renal e hepá<br>tica            | 3           | 3            |
| isolada   | 3           | 2            |
| com insuficiência renal e neo-<br>plasia maligna  | 3           | 2            |
| com insuficiência hepática                        | 1           | -            |
| não relacionados*                                 | 3           | -            |
| endocrinopatias:                                  |             |              |
| insulinoma  | 2           | -            |
| síndrome de Sheehan                               | 1           | -            |
| insuficiência renal:                              |             |              |
| com insuficiência hepática +<br>neoplasia maligna | 1           | 1            |
| isolada   | 1           | -            |

FONTE: Arquivos do Hospital Governador Celso Ramos - F.H.S.C  
Florianópolis - Abril 1986/Março 1990

\* Causas prováveis: tratamento (drogas ou dieta) ou desnu-  
trição

\*\* I.A.M.: infarto agudo do miocárdio



A figura 1 mostra os valores glicêmicos obtidos em pacientes diabéticos com hipoglicemia laboratorial relacionados à mortalidade encontrada. Como pode ser observado, níveis glicêmicos abaixo de 40 mg/dl associaram-se com maior incidência de óbitos ( $p < 0,05$ ).

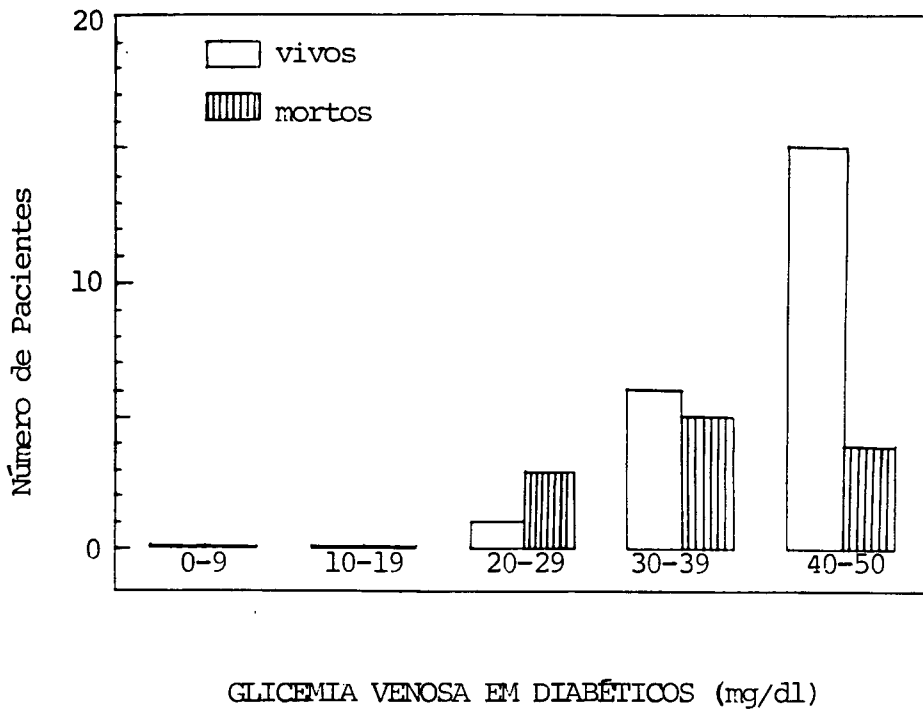


Figura 1 - Distribuição do número de pacientes diabéticos (vivos e mortos) em relação aos níveis glicêmicos.

Da mesma forma, a figura 2 relaciona os valores glicêmicos obtidos e não diabéticos com hipoglicemia laboratorial e número de óbitos. Ao contrário dos pacientes diabéticos, níveis glicêmicos abaixo de 40 mg/dl <sup>vivos</sup> foram associados com maior incidência de óbitos ( $p > 0,05$ )

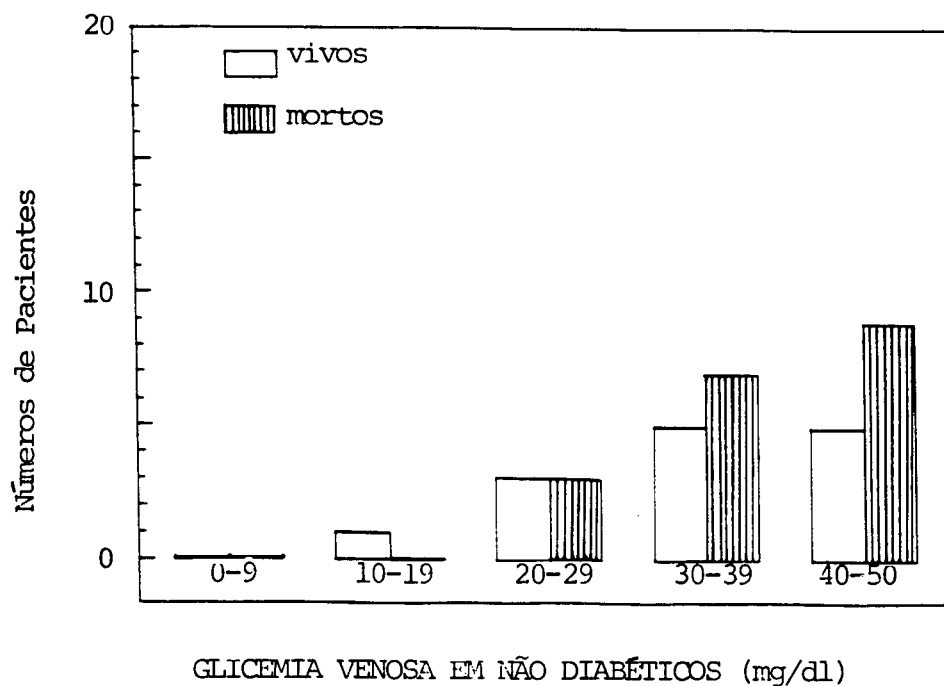


Figura 2 - Distribuição do número de pacientes não diabéticos (vivos e mortos) em relação aos níveis glicêmicos.

A figura 3 mostra em ordem decrescente as causas mais comuns de hipoglicemia em pacientes internados.

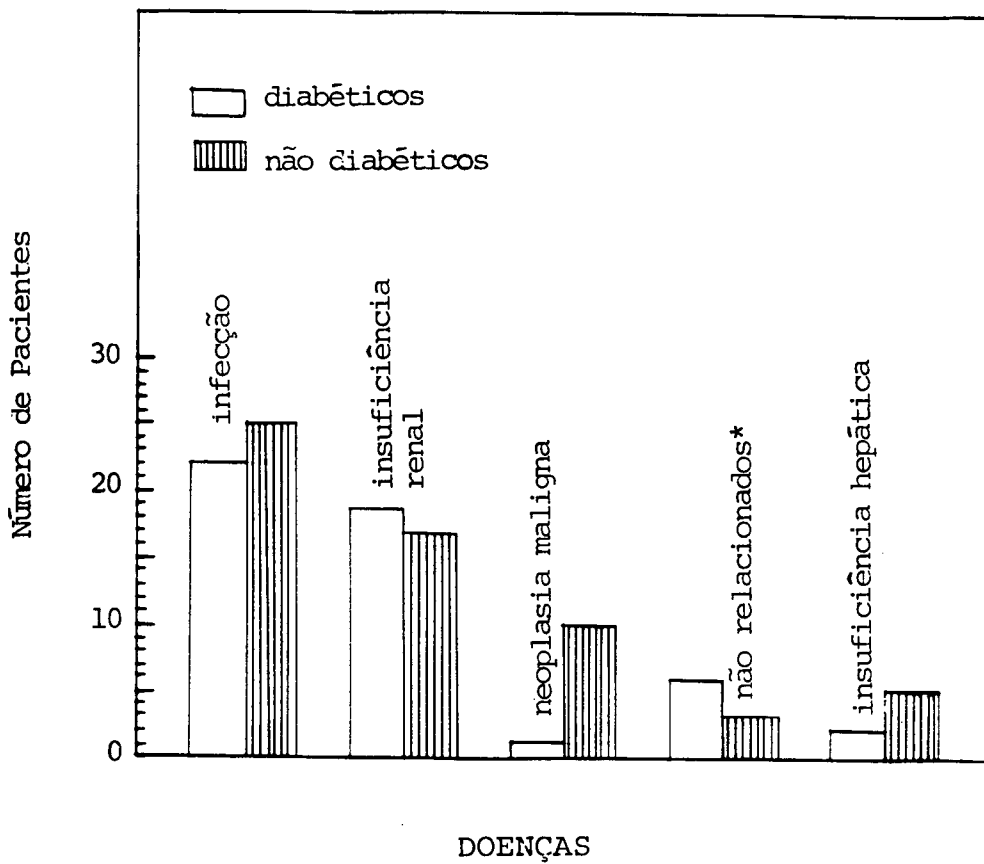


Figura 3 - Causas mais comuns de hipoglicemia em pacientes internados.

\* Causas prováveis: tratamento (drogas ou dieta) ou desnutrição.

A Tabela 2 mostra os principais fatores de risco associados à hipoglicemia em ordem decrescente.

TABELA 2 - ASSOCIAÇÃO DE ÓBITO E FATORES DE RISCO

| FATORES DE RISCO                                   | CASOS* | ÓBITOS |
|--|--------|--------|
| infecção + insuficiência renal                     | 21     | 13     |
| infecção + neoplasia maligna                       | 7      | 4      |
| infecção + insuficiências renal e hepática         | 5      | 5      |
| infecção + insuficiência renal + neoplasia maligna | 3      | 2      |
| infecção + insuficiência hepática                  | 1      | -      |

FONTE: Arquivos do Hospital Governador Celso Ramos-F.H.S.C.  
Florianópolis - Abril 1986/Março 1990.

\* diabéticos e não diabéticos

## VI. DISCUSSÃO

A análise do presente trabalho indica que em pacientes internados em nosso meio, a incidência de hipoglicemia laboratorial não diferiu entre pacientes portadores ou não de diabetes mellitus. Estes resultados estão de acordo com os achados por Fischer e colaboradores, que recentemente publicaram seus estudos<sup>3</sup>.

A literatura médica sugere que a hipoglicemia em pacientes hospitalizados é um problema relativamente comum. Entre 7.763 adultos internados durante um período de 6 meses de observação, a incidência de hipoglicemia foi de 1,2%. Embora em nosso trabalho tenha sido avaliado retrospectivamente apenas a incidência de hipoglicemia laboratorial, o que impede a comparação com o estudo anterior, um número significativo de glicemias baixas foi detectado. Conclui-se, portanto, que a incidência de hipoglicemia em pacientes hospitalizados no nosso meio seja maior. Deste modo, o conhecimento dos principais fatores de risco que podem estar associados ou induzir hipoglicemia devem se obrigatoriamente reconhecidos.

Como diagnósticos principais em nossa amostra estudada, verificou-se que infecção e insuficiência renal tanto

no grupo diabético como não diabético foram as condições mórbitas mais frequentemente relacionadas com hipoglicemia.

Na uremia, o principal fator predisponente para a hipoglicemia é a deprivação calórica<sup>22</sup>. O fato de não ser corriqueiramente identificada, do ponto de vista clínico, a hipoglicemia em pacientes portadores de insuficiência renal crônica é justificada, em parte, pela ausência de sinais e sintomas próprios. Nesta condição, a hipoglicemia se manifesta basicamente através de sintomas e sinais neuroglicopênicos. Assim, início gradual de sonolência, letargia, confusão, ocorrência de crises convulsivas, coma, acidente vascular - cerebral e outros sinais neurológicos focais são registrados como manifestações comuns de hipoglicemia pela literatura neste grupo de pacientes<sup>22</sup>.

É reconhecido também que a presença de hipoglicemia em pacientes portadores de infecção é um marcador de severidade desta doença<sup>23</sup>. Em particular, pacientes internados portadores de diabetes mellitus, que evoluem clinicamente com hipoglicemia, a presença de quadro subjacente deve ser fortemente suspeitada<sup>16,23</sup>.

Em relação às neoplasias malignas, a incidência foi relativamente alta no grupo não diabético. Ao julgar o diagnóstico pelos anátomo-patológicos (resultados não apresentados), a maioria dos tumores não eram de origem mesenquimatosa. A maior incidência de óbito neste grupo sugere que provavelmente eram pacientes em fase terminal da doença e, portanto, causas multi-fatoriais devem certamente ter contribuído para a hipoglicemia (anorexia, desnutrição, etc.).

Embora não tenhamos tido acesso às prescrições dos pacientes estudados, a possibilidade do uso de drogas terem contribuído ou até mesmo desencadeado a hipoglicemia não pode ser descartada. Além de insulina e sulfonilurêias, que são exemplos clássicos de drogas que mais frequentemente causam hipoglicemia em diabéticos, a disopiramida, propranolol, antibióticos e anti-inflamatórios não hormonais também determinam a diminuição da glicemia em não diabéticos<sup>15,24</sup>.

Apesar da taxa de mortalidade ter sido alta, torna-se evidente, devido às limitações de nosso estudo, que não se pode concluir que a hipoglicemia tenha sido a causa imediata de óbito desses pacientes. Além disso, apesar disso, apenas nos indivíduos diabéticos foi verificado que a magnitude da hipoglicemia laboratorial esteve relacionada com maior número de óbitos. Na realidade, pelos dados das tabelas 1 e 2, vários fatores contribuíram para o êxito destes doentes. Estes resultados também estão de acordo com aqueles referidos por Fischer e colaboradores<sup>3</sup>.

Outro ponto que merece ser ressaltado é a idade desses pacientes. É referido que grupos etários avançados estão mais susceptíveis às complicações induzida por drogas, incluindo insuficiências renal e hepática e hipoglicemia<sup>24</sup>. No nosso estudo, a faixa etária da maioria dos pacientes estudados foi superior a 40 anos de idade, não se podendo descartar portanto, que vários fatores associados tenham contribuído para a hipoglicemia.

Em resumo, estes resultados sugerem que embora o achado da hipoglicemia laboratorial seja infreqüente, mui-

to provavelmente a sua incidência clínica seja mais elevada. Portanto, a correta identificação clínica da síndrome e dos pacientes de alto risco, diabéticos ou não, torna-se essencial para o seu tratamento adequado.



## VII. CONCLUSÕES

1. Tanto em pacientes diabéticos como em não diabéticos a incidência de hipoglicemia esteve relacionada mais frequentemente com infecção, insuficiência renal e neoplasia.
2. O achado de hipoglicemia laboratorial em pacientes internados esteve associado com alta taxa de mortalidade (46,3%).
3. A associação de dois ou mais fatores de risco em um mesmo paciente aumentou significativamente o número de óbitos.

## VIII. ABSTRACT

Sixty seven cases of laboratorial hypoglycemia (serum glucose  $\leq$  50 mg/dl) admitted at the H.G.C.R. - Florianopolis were analysed, corresponding to 0,3% of the overall admission from April 1986 through March 1990. Probable causes which contributed to hypoglycemia in diabetic and non-diabetic patients were: infection, renal insufficiency and malignant tumours. Death rate was 46,3%, without variation between diabetics and non-diabetics. The authors conclude that findings of laboratorial hypoglycemia are related with high mortality. Nevertheless, in spite of the hypoglycemia has not been an apparent cause of death of the patients, its association with another risk factors (infection, renal insufficiency and malignant tumours) increase significantly the mortality rate.

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ASSAL, J.P. & JUGE, C. Hypoglycémies chez le diabetique insulino-traité. Diabete Metab., 14(3): 396-406, 1988.
02. CAMPBELL, P.J. Mechanisms for prevention, development, and reversal of hypoglicemia. Advances in Internal Medicine. 33 : 205-30, 1988.
03. FISCHER, K.F.; LEES, J.A.; NEWMAN, J.H. Hypoglicemia in hospitalized patients: Causes and Outcomes. N. Engl. J. Med., 315(20): 1245-50, 1986.
04. SERVICE, F.J. Hypoglycemic disorders. In. WYNGAARDEN, J. B.; SMITH , L.H. Cecil Textbook of Medicine, 18<sup>th</sup> ed., WB SAUNDERS COMPANY, Philadelphia, vol. 2, cap. 232, p. 1381-7, 1988.
05. FOSTER, D.W. & RUBENSTEINS, A.H. Hipoglicemia, insulinoma e outros tumores do pâncreas secretores de hormônio. In. PETERSDORE, R.G.; ADAME, R.D.; BAUNWALD, E.; ISSELBALCHER, K.J.; MARTIN, J.B.; WILSON, J.D. Harrison Medicina Interna, 11a. ed., EDITORA GUABANARA KOOGAN, Rio de Janeiro, vol. 2, cap. 329, p. 1669-76, 1988.

06. SIESJÖ, B.K. Hypoglycemia brain metabolism and damage. Diabetes/Metabol. Rev., 4(2): 113-44, 1988.
07. ANIEL, S.A.; TAMBOULANE, W.V.; SACCA, L.; SHERWIN, R.S. hypoglycemia and glucose counterregulation in normal and insulin-dependent diabetic subjects. Diabetes/Metabol. Rev., 7(1): 71-89, 1988.
08. FIELD, J.B. Hypoglycemia. Endocrinol. Metabol. Clin. North Amer., 18(1): 27-43, 1989.
09. BOWMAN, C.E.; MACMAHON, D.G.; MONKANT, A.J. Hypoglycemia and angina. Lancet, 1: 639-40, 1985.
10. HOFELDT, F.D. Reactive hypoglycemia. Endocrinol. Metabol. Clin. North Amer., 18(1): 185-201, 1989.
11. HORWITZ, D.L. Fictitious and artifactual hypoglycemia. Endocrinol. Metabol. Clin. North Amer., 18(1): 203-10,
12. KLONOFF, D.C. Association of hyperinsulinemia with chlorpropamide toxicity. Am. J. Med., 84: 33-8, 1988.
13. FIELD, J.B. Exercise and deficient carbohydrate storage and intake as cause of hypoglycemia. Endocrinol. Metabol. Clin. North. Amer., 18(1): 155-60, 1988.

14. TURNER, R.C. Hypoglycemia. In. WEATHERALL, D.J.; LEDINGHAM, J.G.G.; and WARRELL, D.A. Oxford Textbook of Medicine, 2<sup>nd</sup> ed., OXFORD UNIVERSITY PRESS, Oxford, vol. 1, p. 9102-8, 1988.
  
15. MANIAN, A.F.; STONE, J.W.; ALFORD, R.H. Adverse antibiotic effects associated with renal insufficiency. Rev.Infect. Dis., 12(2): 236-249, 1990.
  
16. MILLER, I.M.; WALLACE, R.J.; MUSHER, D.M.; SEPTIMUS, E.J.; KOHL, S.; BAUGHN, R.E. Hypoglycemia as a manifestation of sepsis. Am. J. Med., 68: 649-54, 1980.
  
17. DAUGHADAY, H.W. Hypoglycemia in patients with non-islet cell tumors. Endocrinol. Metabol. Clin. Amer., 18(1): 91-101, 1989.
  
18. SOUZA, R.; PLITT, M.; RUMBAK, M. Hypoglycemia associated with a lung mass. Chest, 89(2): 289-290, 1986.
  
19. CATALAND, S. As hipoglicemias do adulto. In. MAZZAFERRI, E.L. Endocrinologia, 3a.ed., EDITORA GUANABARA KOOGAN, Rio de Janeiro, cap. 10, p. 376-378, 1988.
  
20. FAJANS, S.S. Insulin-producing islet cell tumours. Endocrinol. Metabol. Clin. North. Amer, 18(1): 45-71, 1989.

21. SAMAAAN, N.A. Hypoglycemia secondary to endocrine deficiencies. Endocrinol. Metabol. Clin. North. Amer., 18(1): 145-54, 1989.
22. AREM, R. Hypoglycemia associated with renal failure. Endocrinol. Metabol. Clin. North. Amer., 18(1): 103-21, 1989.
23. HARRIS, R.L.; MUSHER, D.M.; BLOOM, K.; GATHE, J.; RICE, L.; SUGARMAN, B.; WILLIAMS, T.W.; YOUNG, E.J. Manifestations of sepsis. Arch. Intern. Med., 147: 1845-1906, 1987.
24. SELTZER, S. Drug-induced hypoglycemia. Endocrinol. Metabol. Clin. North Amer., 18(1): 163-83, 1988.

## ERRATA

### Erros que comprometem a interpretação do texto:

p. 07 - 5\* parágrafo - em vez de **glicogênese** leia-se **gliconeogênese**.

p. 10 - 5\* parágrafo - leia-se "Em um segundo grupo estão relacionados as manifestações inespecíficas, decorrentes de alterações periféricas, originadas por mecanismos diversos e compreendem tanto hipo como hipertermia e alterações pressóricas. Porém, a manifestação mais importante é a neuropatia periférica, tanto motora como sensorial, **que** são comuns em pacientes com insulinoma, sendo geralmente **simétricas** e comprometendo, preferencialmente, a musculatura distal de membros superiores."

p. 13 - 4\* parágrafo - leia-se "Um estudo recente mostrou que a hipoglicemia se correlaciona com alta mortalidade em pacientes adultos internados. Entretanto, é difícil concluir com exatidão se a hipoglicemia é a causa direta do óbito nestes pacientes. A gravidade da hipoglicemia pode ser aferida através de glicemia laboratorial e da presença de fatores de risco associados (doença de base, tratamento)."

p. 13 - 5\* parágrafo - 2\* frase "Nos diabéticos tipo 2, a frequência de hipoglicemia, geralmente, aumenta com a meia-vida da sulfoniluréia utilizada."

p. 15 - 3\* parágrafo - 2\* frase "A maioria **destes** pacientes estudados são desnutridos, embora a hipoglicemia possa **também** ocorrer em pacientes bem nutridos."

p. 18 - 3\* parágrafo - 3\* frase "A hipoglicemia foi observada em algumas pessoas com anticorpos contra o receptor de insulina, **os quais** provavelmente agem como agonistas da insulina."

p. 19 - 3\* parágrafo - 1\* frase "Se o paciente estiver **consciente** e com mecanismos de **deglutição** preservados, o tratamento consistirá na ingestão de alimentos ricos em carboidratos."  
2\* frase "Caso houver alterações **de** consciência e/ou para **deglutição**, a terapêutica deverá ser instituída a nível de unidade hospitalar utilizando-se de solução de glicose endovenosa."

p. 27 - 1\* parágrafo "Da mesma forma, a figura 2 relaciona os valores glicêmicos obtidos no grupo de pacientes não diabéticos com hipoglicemia laboratorial e número de óbitos. Ao contrário dos pacientes diabéticos, níveis glicêmicos abaixo de 40 mg/dl não foram associados com maior incidência de óbitos ( $p > 0.05$ )."

p. 31 - 3\* parágrafo - 2\* frase - "Em particular, pacientes internados e portadores de diabetes mellitus, que evoluem clinicamente com hipoglicemia, a presença de quadro infeccioso subjacente deve ser fortemente **suspeitada**."

p. 32 - 2\* parágrafo - 2\* frase "Além disso, apenas nos indivíduos diabéticos foi verificado que a magnitude da hipoglicemia laboratorial esteve relacionada com maior número de óbitos."

3\* frase "Na realidade, pelos dados das tabelas 1 e 2, vários fatores contribuíram para o óbito destes doentes."

BIBLIOGRAFIA: Em vez de hypoglicemia leia-se hypoglycemia.



**TCC  
UFSC  
CM  
0212**

**Ex.1**

**N.Cham. TCC UFSC CM 0212**

**Autor: Monteiro, Glaucio**

**Título: Hipoglicemia laboratorial em Pac**



972813575

Ac. 253401

Ex.1 UFSC BSCCSM